Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2013-07

Métrafénone

(also available in English)

Le 26 avril 2013

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2013-07F (publication imprimée)
H113-9/2013-07F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2013

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant la métrafénone 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Métrafénone 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 5
Considérations relatives à la valeur 6
Mesures de réduction des risques 6
Autres renseignements 7
Évaluation scientifique 9
1.0 Propriétés et utilisations de la matière active 9
1.1 Mode d'emploi 9
1.2 Mode d'action 9
2.0 Méthodes d'analyse 9
2.1 Méthodes de dosage de la matière active 9
2.2 Méthode de dosage de la formulation 9
2.3 Méthodes de dosage des résidus 9
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 10
3.1 Résumé toxicologique 10
3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires* 11
3.2 Évaluation des risques en milieux professionnel et résidentiel 11
3.3 Évaluation de l'exposition aux résidus par le régime alimentaire 11
3.3.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale ou animale 11
3.3.2 Évaluation des risques par le régime alimentaire 11
3.3.3 Exposition et risque global 12
3.3.4 Limites maximales de résidus 12
4.0 Effets sur l'environnement 12
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 12
4.2 Caractérisation des risques environnementaux 13
5.0 Valeur 13
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 13
5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables 13
5.2 Durabilité 13
5.2.1 Produits de remplacement 13
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 13
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 13
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 14
7.0 Résumé 14
7.1 Santé et sécurité humaines 14
7.3 Valeur 15
8.0 Décision d'homologation proposée 15
Liste des abréviations 17
Annexe I Tableaux et figures 19

Tableau 1 Analyse des résidus 19
Tableau 3 Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé liés à la métrafénone 20
Tableau 4 Aperçu des propriétés chimiques des résidus selon les études sur le métabolisme et l'évaluation des risques 21
Tableau 5 Autres fongicides homologués pour supprimer l'oïdium de la vigne causé par *Uncinula necator* 22
Tableau 6 Allégations d'utilisation proposées par le demandeur (pour l'étiquette) et décision prise à leur égard 22
Annexe II Renseignements supplémentaires relatifs aux limites maximales de résidus : situation internationale et incidences commerciales 23
Références 25

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la métrafénone

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose d'accorder l'homologation complète, à des fins de vente et d'utilisation, du fongicide Métrafénone technique et du fongicide sous forme de concentré soluble Vivando SC, qui contiennent comme matière active de qualité technique de la métrafénone, pour supprimer l'oïdium de la vigne.

Le fongicide Métrafénone technique (numéro d'homologation 29764) et le fongicide Vivando SC (numéro d'homologation 29765) sont homologués au Canada sous réserve de certaines conditions. Pour obtenir des précisions sur l'évaluation du fongicide Métrafénone technique et du fongicide Vivando SC, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*. Les présentes demandes visent la conversion de l'homologation conditionnelle du fongicide Métrafénone technique et du fongicide Vivando SC en homologation complète.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent pas de risque inacceptable pour la santé humaine ou pour l'environnement.

Le présent document comporte un aperçu, dans lequel sont résumés les principaux volets de l'évaluation, et une partie intitulée Évaluation scientifique, qui décrit en détail les évaluations du fongicide Métrafénone technique et du fongicide Vivando SC du point de vue de la santé humaine, de l'environnement et de la valeur.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. Les risques pour la santé ou l'environnement sont considérés comme acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable que l'utilisation des produits et l'exposition à ceux-ci ne causeront aucun tort à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement, dans les conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques d'évaluation des risques qui sont modernes et rigoureuses. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines qui sont les plus sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement (par exemple, les organismes les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions des répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter le site Web de l'ARLA à l'adresse santecanada.gc.ca/arla.

Avant de prendre une décision définitive à l'égard de l'homologation de la métrafénone, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. Elle publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel seront exposés sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet de la décision proposée et ses réponses à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements présentés dans cet aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique ci-jointe.

Métrafénone

La métrafénone est un fongicide de la famille chimique des benzophénones. Ses propriétés phytoprotectrices et curatives permettent de supprimer l'oïdium de la vigne causé par *Uncinula necator*.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la métrafénone peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Une exposition à la métrafénone peut se produire par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau) ou par la manipulation et l'application du produit qui en contient. Au cours de l'évaluation des risques pour la santé, l'ARLA tient compte de deux paramètres déterminants : les doses n'ayant aucun effet sur la santé et les doses auxquelles les personnes pourraient être exposées. Les doses utilisées dans l'évaluation des risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les femmes qui allaitent et les enfants). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet dans les essais sur les animaux sont considérées comme acceptables pour l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé pouvant découler de divers degrés d'exposition à un produit chimique et de déterminer la dose à laquelle aucun effet n'est observé. Les effets sur la santé constatés chez les

[3] « Énoncé de consultation » conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.
[4] « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles la population humaine est normalement exposée lorsque les produits contenant de la métrafénone sont utilisés conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Chez les animaux de laboratoire, la matière active de qualité technique est faiblement toxique en doses aiguës par voie orale, par voie cutanée et par inhalation; elle cause une irritation oculaire minime, mais ne provoque pas d'irritation ou de sensibilisation cutanées. La préparation commerciale, le fongicide Vivando SC, est faiblement toxique en doses aiguës par voie orale, par voie cutanée et par inhalation; elle ne provoque pas d'irritation ou de sensibilisation cutanées. Elle est aussi légèrement irritante pour les yeux. Par conséquent, les mots indicateurs « ATTENTION : IRRITANT POUR LES YEUX » doivent figurer sur l'étiquette de la préparation commerciale.

La métrafénone ne s'est pas révélée génotoxique et ne devrait pas poser de risque de cancer pour l'humain. Rien n'indique non plus que la métrafénone cause des dommages au système nerveux. Les effets toxiques couramment observés chez les animaux ayant reçu des doses quotidiennes de métrafénone sur de longues périodes se traduisaient par des changements au niveau des reins et du foie, une irritation des oreilles et des effets sur les paramètres hématologiques indicateurs d'une anémie régénérative.

Administré à des femelles gravides, la métrafénone a entraîné des effets sur les fœtus en développement, notamment un poids corporel réduit dans le groupe expérimental par comparaison avec le groupe témoin ainsi qu'une augmentation des pertes fœtales hâtives. Ces effets n'ont été observés qu'à des doses qui étaient toxiques pour les mères, ce qui indique que les fœtus ne sont pas plus sensibles à la métrafénone que les animaux adultes.

L'évaluation des risques confère une protection contre ces effets en faisant en sorte que le degré d'exposition humaine soit bien inférieur à la dose la plus faible ayant produit ces effets dans les essais sur les animaux.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques liés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.

D'après les valeurs estimatives de la quantité globale de métrafénone ingérée par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau), la population générale et les enfants de un ou deux ans (la sous-population susceptible de consommer le plus de métrafénone par rapport au poids corporel) devraient être exposés à moins de 2 % de la dose journalière admissible. Le risque de toxicité chronique par le régime alimentaire lié à la métrafénone n'est donc préoccupant pour aucune sous-population.

Les études effectuées sur les animaux n'ont révélé aucun effet aigu sur la santé. Par conséquent, une dose unique de métrafénone ne devrait pas causer d'effet aigu sur la santé dans la population générale, y compris les nourrissons et les enfants.

Conformément à la *Loi sur les aliments et drogues*, il est interdit de vendre des aliments falsifiés, c'est-à-dire des aliments qui contiennent des résidus de pesticide en concentration supérieure à la limite maximale de résidus (LMR). Les LMR des pesticides sont fixées aux fins de l'application de la *Loi sur les aliments et drogues* dans le cadre de l'évaluation des données scientifiques exigée par la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Les aliments contenant un résidu de pesticide en concentrations ne dépassant pas la LMR établie ne présentent pas de risque inacceptable pour la santé.

Les données sur les méthodes d'analyses présentées à l'appui de la demande d'homologation complète sont suffisantes. Pour connaître les LMR de cette matière active, veuillez consulter l'Évaluation scientifique contenue dans le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

Risques professionnels liés à la manipulation du fongicide Vivando SC

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque le fongicide Vivando SC est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, qui comprend des mesures de réduction des risques.

Les agriculteurs et les préposés à l'application qui mélangent, chargent ou appliquent le fongicide Vivando SC ainsi que les travailleurs agricoles qui entrent dans un champ fraîchement traité peuvent être exposés aux résidus du fongicide par contact direct avec la peau ou par inhalation du brouillard de pulvérisation. Par conséquent, l'étiquette précise que toute personne qui mélange, charge ou applique le fongicide Vivando SC doit porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures et des gants résistant aux produits chimiques. L'étiquette informe également les utilisateurs qu'il faut respecter un délai de quatre jours après l'application du produit avant de faire les incisions annulaires sur les pieds de vigne, et un délai de 12 heures pour toutes les autres activités effectuées après l'application. Compte tenu des énoncés d'étiquettes, du nombre prévu d'applications et des prévisions liées à la durée de l'exposition, on estime que les risques pour les agriculteurs et les préposés à l'application ne sont pas préoccupants.

Pour les non-utilisateurs, l'exposition devrait être largement inférieure à celle des travailleurs agricoles et elle est considérée comme négligeable. Par conséquent, les risques pour les non-utilisateurs ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque de la métrafénone pénètre dans l'environnement?

La métrafénone pénètre dans l'environnement lorsqu'elle est appliquée comme fongicide sur les vignes.

La métrafénone est toxique pour certains organismes aquatiques non ciblés. Elle est persistante dans les sols aérobies et elle devrait être rémanente. Elle n'est pas persistante dans les sols anaérobies et dans l'eau, et ne génère pas de produit de transformation préoccupant pour l'environnement. Elle ne devrait pas non plus atteindre les eaux souterraines. Cependant, le mode d'emploi figurant sur l'étiquette du produit comprend des renseignements sur la manipulation et l'application du pesticide ainsi que sur les zones tampons à respecter.

La métrafénone est persistante en milieu terrestre et est peu mobile dans le sol. D'après des études sur le terrain, on peut s'attendre à une rémanence d'environ 40 à 45 % de la substance dans le sol à la saison de végétation suivante. Cette matière active est modérément soluble dans l'eau et est stable à l'hydrolyse. Malgré ces caractéristiques, elle n'est pas persistante en milieu aquatique. De nombreux produits de transformation secondaires sont formés, mais ils ne sont pas préoccupants pour l'environnement, car ils sont de nature transitoire et sont présents en faibles concentrations. Vu la faible volatilité de la métrafénone (aucun composé organique volatil n'a été détecté dans les pièges à composés volatils employés dans les études d'incubation en laboratoire), ses résidus ne devraient être ni décelés dans l'air ni transportés sur de grandes distances dans l'atmosphère. Le lessivage vers les eaux souterraines n'est pas préoccupant. La métrofénone ne devrait pas se bioaccumuler. L'étiquette de la préparation commerciale comprend toutefois des mises en garde contre la rémanence dans le sol d'une saison de végétation à l'autre et le ruissellement vers les milieux aquatiques.

La métrafénone pose un risque négligeable pour les invertébrés terrestres non ciblés soumis aux essais (lombric, abeille domestique et arthropodes utiles). Elle présente également un risque négligeable pour les vertébrés terrestres soumis aux essais (oiseaux et petits mammifères). Bien qu'elle soit faiblement toxique pour les plantes terrestres, le risque qu'elle pose pour ces plantes demeure incertain en raison des faibles doses appliquées dans le cadre des essais. La métrofénone présente un risque négligeable pour toutes les espèces soumises à l'essai réalisé sur les organismes d'eau douce qui vivent dans des plans d'eau d'environ 1 m de profondeur (80 cm ou plus). Ces espèces sont les daphnies, les chironomes, les poissons d'eau froide (stades juvéniles et premiers stades de vie), les poissons d'eau chaude (stades juvéniles), les algues vertes, les algues bleu-vert, les diatomées et les plantes vasculaires aquatiques. La métrofénone peut cependant poser un risque aigu et chronique pour les amphibiens vivant en eaux peu profondes (15 cm ou moins).

En cas d'exposition aiguë, la métrafénone constitue un risque négligeable pour les espèces estuariennes et marines comme les mysidacés, les huîtres et les algues marines (représentées par les diatomées). Elle peut comporter un risque pour les poissons marins (représentés par le méné tête-de-mouton). En matière d'exposition chronique, elle peut poser un risque pour les

mysidacés. Même si le niveau préoccupant a été dépassé pour les amphibiens (toxicité aiguë et chronique), le méné tête-de-mouton (toxicité aiguë) et les mysidacés (toxicité chronique), les précautions proposées, notamment d'inscrire des mises en garde sur l'étiquette et d'indiquer les zones tampons à respecter (d'une distance de 1 à 2 m), devraient permettre de réduire suffisamment les risques découlant de la dérive de pulvérisation de la métrafénone vers les habitats des organismes sensibles.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur du fongicide Vivando SC?

Vivando SC est un fongicide à large spectre très efficace contre l'oïdium.

Le fongicide Vivando SC est destiné à supprimer l'oïdium de la vigne. Il existe plusieurs fongicides ayant des modes d'action différents qui sont homologués pour lutter contre cette maladie, dont deux appartenant à la famille des strobilurines, auxquelles est associé un risque élevé d'induire une résistance chez des organismes nuisibles. La métrafénone possède un mode d'action différent qui favorisera la gestion de la résistance si elle est utilisée dans le cadre d'un programme de pulvérisation de fongicides.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des produits antiparasitaires homologués comprennent un mode d'emploi qui comprend des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la Loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées à l'étiquette du fongicide Vivando SC en vue de réduire les risques relevés dans la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Comme les personnes qui utilisent le fongicide Vivando SC pourraient y être exposées par contact direct avec la peau, elles doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes, des chaussures et des gants résistant aux produits chimiques pendant le mélange, le chargement ou l'application du produit, ainsi que durant le nettoyage et la réparation du matériel utilisé.

Environnement

Grâce aux nouvelles données présentées à l'appui de l'homologation complète de la métrafénone et de sa préparation commerciale, aucune nouvelle mesure de réduction des risques n'est exigée pour protéger l'environnement. La liste complète des mesures de réduction des risques environnementaux devant figurer sur l'étiquette des produits se trouve dans le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision définitive sur l'homologation de la métrafénone, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Les commentaires doivent être formulés par écrit et acheminés au plus tard 45 jours après la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications aux coordonnées précisées en page couverture. L'ARLA publiera ensuite un document de la série Décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires reçus au sujet de la décision proposée et ses réponses à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois sa décision arrêtée concernant l'homologation de la métrafénone, l'ARLA publiera un document de la série Décision d'homologation d'après les données de l'Évaluation scientifique du présent document de consultation. Le public pourra également consulter, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa, les données d'essais citées dans le présent document de consultation.

Évaluation scientifique

Métrafénone

1.0 Propriétés et utilisations de la matière active

Pour obtenir des précisions sur les propriétés de la matière active et de la préparation commerciale, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

1.1 Mode d'emploi

Pour combattre l'oïdium de la vigne causé par *Uncinula necator*, il faut appliquer le fongicide Vivando SC à raison de 0,750 L par hectare (224 g m.a./ha), pour un maximum de six traitements effectués à intervalles de 14 à 21 jours. Pour de plus amples renseignements concernant le calendrier d'application, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

1.2 Mode d'action

La métrafénone inhibe la croissance du mycélium à la surface des feuilles, la pénétration dans les feuilles, la formation de l'haustorium et la sporulation.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes de dosage de la matière active

Les méthodes fournies pour le dosage de la matière active et des impuretés dans le fongicide Métrafénone technique ont été validées et jugées acceptables.

2.2 Méthode de dosage de la formulation

La méthode présentée pour le dosage de la matière active dans la formulation a été validée et jugée acceptable comme méthode de dosage réglementaire.

2.3 Méthodes de dosage des résidus

Les méthodes d'analyse faisant appel à la chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPLHP-SM/SM) ont été mises au point et proposées aux fins de la production de données et de l'application de la loi. Ces méthodes satisfont aux exigences en matière de sélectivité, d'exactitude et de précision, à la limite de quantification de chacune des méthodes. Les taux de récupération obtenus dans les compartiments environnementaux se sont révélés acceptables (70 à 120 %). Pour un résumé des méthodes de dosage des résidus, voir le tableau 1 de l'annexe I.

Pour revoir les données sur les méthodes d'analyse des résidus évaluées précédemment, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métraféno*ne.

Afin de profiter des avancées en matière de purification d'échantillons et de techniques de détection, on a adapté la méthode QuEChERS pour de multiples résidus à la CPLHP-SM/SM en vue du dosage de la métrafénone, et on l'a proposée aux fins du dosage réglementaire dans les denrées d'origine végétale. Cette méthode satisfait aux exigences en matière de spécificité, d'exactitude et de précision, à la limite de quantification de la méthode. Les taux de récupération obtenus dans les matrices végétales se sont révélés acceptables (70 à 120 %). La méthode a été vérifiée et considérée comme valide par un laboratoire indépendant pour le dosage dans le blé (fourrage, paille, grain), le concombre, le citron, les haricots (graines sèches), le colza (graines) et le houblon (cônes séchés). Le rendement de la méthode d'extraction, considéré comme satisfaisant, a été déterminé à l'aide d'échantillons radiomarqués de concombre analysés au moyen de la méthode réglementaire.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé toxicologique

Dans le cadre de l'évaluation originale réalisée aux fins de l'homologation et présentée dans le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métraféno*ne, des signes pouvant évoquer une immunotoxicité ont été relevés dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations. Il s'agissait notamment de modifications de certains paramètres hématologiques, comme une diminution dans la numération des leucocytes et la numération différentielle des globules blancs chez les femelles adultes et les descendantes de toutes les générations, ainsi que chez les adultes de la génération F_1 et les petits de la génération F_2. Par conséquent, une étude d'immunotoxicité a été demandée, laquelle a été fournie par le demandeur. L'étude n'a révélé aucun effet lié au traitement sur la rate et le thymus. L'essai d'immunotoxicité fonctionnelle comporte des limites importantes qui réduisent la sensibilité de l'étude, en raison de l'absence d'effet sur les organes associés au système immunitaire aux doses d'essais, mais il a été établi que des effets nocifs sur le système immunitaire se produiraient à des doses bien plus élevées que les doses ayant causé d'autres effets décelés dans le reste de la base de données. En outre, aucun changement indicateur d'une immunotoxicité n'a été relevé dans le reste de la base de données, et les critères d'effet utilisés protègent la santé humaine contre tout effet pouvant être causé sur le système immunitaire. D'après l'ensemble des valeurs probantes, la matière active ne cause aucun effet important sur le système immunitaire aux doses d'essais. Par conséquent, le facteur de trois appliqué pour compenser les lacunes de la base de données a été éliminé. Les critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé humaine sont présentés au tableau 3 de l'annexe I.

Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires d'homologation sont tenus par la Loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident relatif à un produit antiparasitaire, notamment les effets néfastes pour la santé et l'environnement. Pour de plus amples renseignements concernant la

déclaration d'incidents, veuillez consulter le site Web de l'ARLA. L'ARLA a effectué une recherche concernant les incidents associés à la matière active métrafénone au Canada et aux États-Unis. Au 30 janvier 2013, aucun incident relatif à des produits contenant de la métrafénone n'avait été déclaré à l'ARLA.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Les données présentées n'ont pas eu d'incidence sur le facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* décrit dans le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

3.2 Évaluation des risques en milieux professionnel et résidentiel

Pour des précisions sur l'évaluation des risques en milieux professionnel et résidentiel liés à l'utilisation du fongicide Vivando SC, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

3.3 Évaluation de l'exposition aux résidus par le régime alimentaire

3.3.1 Résidus dans les denrées d'origine végétale ou animale

Pour obtenir le résumé des données examinées précédemment ainsi que les motifs de la décision d'homologation, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*. Les renseignements présentés ici ne concernent que les données des méthodes d'analyse fournies à l'ARLA à l'appui de la conversion de l'homologation conditionnelle en une homologation complète et les nouveaux résultats de l'exposition chronique par le régime alimentaire découlant de la révision de la dose journalière admissible (DJA).

Les données manquantes sur les méthodes d'analyse relevées dans le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*, ont été fournies et jugées adéquates. Les données révèlent que les méthodes d'analyses présentées sont acceptables.

3.3.2 Évaluation des risques par le régime alimentaire

L'évaluation des risques de toxicité chronique induite par le régime alimentaire a été réalisée à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model-Food Commodity Intake Database (DEEM-FCID™, version 2.14), lequel fait appel à des données actualisées sur la consommation d'aliments provenant des Continuing Surveys of Food Intakes by Individuals du département de l'Agriculture des États-Unis de 1994 à 1996 et de 1998.

3.3.2.1 Exposition chronique par le régime alimentaire : résultats et caractérisation

Pour l'analyse approfondie de l'exposition chronique, on a appliqué les données d'entrée suivantes : valeurs médianes des résidus calculées à partir des données d'essais sur le terrain obtenues pour le raisin et facteurs de transformation expérimentaux pour le jus, le vin et les raisins secs. On a supposé que 100 % des plantes cultivées avaient été traitées. Les données d'entrée sur les résidus ont été modifiées pour tenir compte de l'exposition possible à des métabolites non identifiés. D'après l'analyse approfondie réalisée pour toutes les utilisations appuyées de la métrafénone sur des denrées (uniquement), la valeur de l'exposition chronique par le régime alimentaire pour l'ensemble de la population (y compris les nourrissons, les enfants et tous les sous-groupes représentatifs), est inférieure à 2 % de la DJA. L'exposition globale par la consommation d'aliments et d'eau est jugée acceptable. L'ARLA estime que l'exposition chronique à la métrafénone par la consommation d'aliments et d'eau représente 0,3 % de la DJA (0,000815 mg/kg p.c./j) pour l'ensemble de la population. Les valeurs estimatives d'exposition et de risque sont le plus élevé pour les enfants âgés d'un ou deux ans, représentant 1,6 % de la DJA (0,003926 mg/kg p.c./j).

3.3.2.2 Exposition aiguë par le régime alimentaire : résultats et caractérisation

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*. Comme aucun critère d'effet toxicologique aigu pertinent n'a été retenu, l'évaluation de l'exposition aiguë par le régime alimentaire n'était pas nécessaire.

3.3.3 Exposition et risque global

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*. Le risque global lié à la métrafénone ne comprend que le risque lié à l'exposition par les aliments et l'eau potable; il n'existe aucun usage en milieu résidentiel.

3.3.4 Limites maximales de résidus

Pour connaître les limites maximales de résidu (LMR) fixées pour la métrafénone, la nature des résidus dans les matrices animales et végétales ainsi que les données d'essai sur le terrain, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*. Les valeurs estimatives du risque lié à l'exposition chronique par le régime alimentaire sont présentées au tableau 4 de l'annexe I.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Pour obtenir une description complète du devenir et du comportement de la métrafénone dans l'environnement, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

Pour convertir l'homologation conditionnelle en homologation complète, le demandeur a fourni, sous forme de rapport, des éclaircissements sur des données à titre de modification apportée à l'étude originale de biotransformation aérobie en système eau-sédiments. D'après ce rapport, tous les produits de transformation non identifiés étaient présents, à des concentrations inférieures à 5 % de la dose appliquée. Par conséquent, les données présentées corroborent la conclusion de l'étude originale selon laquelle aucun produit de transformation principal n'a été formé en milieu eau-sédiments dans des conditions aérobies.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Pour obtenir une description complète de la caractérisation des risques pour l'environnement liés à la métrafénone et à sa préparation commerciale, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

Les données présentées pour la conversion de l'homologation conditionnelle en homologation complète n'ont influé ni sur les paramètres du devenir dans l'environnement ni sur les critères d'effet écotoxicologique. Par conséquent, aucun changement n'a été apporté à l'évaluation des risques pour l'environnement.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables

Les données fournies sur l'efficacité étaient suffisantes pour appuyer l'allégation relative à la suppression de l'oïdium de la vigne à une dose d'application de 0,75 L/ha. Pour obtenir un résumé des résultats de l'examen des données sur l'efficacité et des renseignements sur la valeur, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

5.2 Durabilité

5.2.1 Produits de remplacement

Les fongicides chimiques énumérés au tableau 5 de l'annexe I sont homologués pour la suppression de l'oïdium de la vigne causé par *Uncinula necator*.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Pour de plus amples renseignements sur les considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Pour de plus amples renseignements sur les produits de formulation et les contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

7.0 Résumé

7.1 Santé et sécurité humaines

La base de données toxicologiques présentée aux fins de l'évaluation de la métrafénone est suffisamment exhaustive pour définir la plupart des effets toxiques qui pourraient découler de l'exposition à cette substance. Dans les études de toxicité chronique et subchronique menées chez les animaux de laboratoire, les principales cibles ont été le poids corporel, le foie, les reins et les oreilles, ainsi que les paramètres hématologiques (dont les changements ont indiqué une anémie régénérative). D'après les données accessibles, la métrafénone ne pose pas de risque de cancer et n'est pas considérée comme une substance neurotoxique. Aucun signe de sensibilité accrue chez les jeunes n'a été relevé dans les études de toxicité sur le plan de la reproduction et du développement.

Les personnes qui mélangent, chargent et appliquent le fongicide Vivando SC ainsi que les travailleurs qui entrent dans un site traité ne devraient pas être exposés à des concentrations de métrafénone posant un risque inacceptable si le fongicide est employé conformément au mode d'emploi de l'étiquette. L'équipement de protection individuelle indiqué sur l'étiquette du produit est adéquat pour protéger les personnes qui manipulent le produit chimique, et les délais de sécurité sont suffisamment longs pour protéger les travailleurs qui entrent dans les champs traités.

La nature du résidu dans la vigne est bien caractérisée. La définition de résidu aux fins de l'application des LMR est la métrafénone. L'utilisation proposée de la métrafénone sur la vigne ne constitue pas un risque chronique inacceptable par le régime alimentaire (consommation d'aliments et d'eau potable) pour aucune sous-population, qu'il s'agisse de nourrissons, d'enfants, d'adultes ou de personnes âgées. L'ARLA a examiné un nombre suffisant de données sur les résidus dans les cultures pour recommander des LMR permettant de protéger la santé humaine. Pour les résidus de métrafénone, l'ARLA recommande les LMR suivantes : 4,5 ppm dans ou sur le raisin et 17 ppm dans ou sur les raisins secs. La LMR de 4,5 ppm fixée pour le produit alimentaire brut, à savoir le raisin, tiendra compte des résidus détectés dans le jus et le vin.

7.2 Risques pour l'environnement

Pour obtenir une description complète des risques pour l'environnement liés à la métrafénone et à sa préparation commerciale, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

Les données additionnelles fournies en vue de la demande de conversion de l'homologation conditionnelle en homologation complète corroborent la conclusion de l'étude originale selon laquelle aucun produit de transformation principal n'a été formé en milieu eau-sédiments dans des conditions aérobies. Par conséquent, les nouvelles données n'ont pas modifié le profil original des risques environnementaux liés à la métrafénone.

7.3 Valeur

Les données présentées à l'appui de l'homologation du fongicide Vivando SC sont suffisantes pour établir l'efficacité du produit contre l'oïdium de la vigne causé par *Uncinula necator*. Aucun autre renseignement n'a été exigé.

8.0 Décision d'homologation proposée

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose d'accorder l'homologation complète, à des fins de vente et d'utilisation, du fongicide Métrafénone technique et du fongicide Vivando SC, qui contiennent comme matière active de qualité technique de la métrafénone, pour supprimer l'oïdium de la vigne.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent pas de risque inacceptable pour la santé humaine ou pour l'environnement.

Liste des abréviations

µg	microgramme
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CPLHP	chromatographie en phase liquide à haute performance
cm	centimètre
DARf	dose aiguë de référence
DEEM-FCID	Dietary exposure evaluation model- Food Commodity Intake Database (modèle d'évaluation de l'exposition par le régime alimentaire faisant appel à une base de données sur la consommation alimentaire)
DJA	dose journalière admissible
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
F_1	première génération
F_2	deuxième génération
g	gramme
ha	hectare
j	jour
kg	kilogramme
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
m	mètre
m.a.	matière active
mg	milligramme
m/z	rapport masse/charge d'un ion
p.c.	poids corporel
ppb	partie par milliard
ppm	partie par million
QuEChERS	**qu**ick, **e**asy, **ch**eap, **e**ffective, **r**ugged and **s**afe (méthodes rapides, faciles, abordables, efficaces, durables et sûres)
SC	concentré soluble
SM/SM	spectrométrie de masse en tandem

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Analyse des résidus

Matrice	Méthode	Analyte	Type de méthode	Transition détectée en SM/SM	Limite de quantification	Référence
Sol Sédiments	M3441	Composé d'origine (CL 375839)	CPLHP-SM/SM	m/z 411 (quantification) 411 – 228 (confirmation) 409 – 209 (confirmation)	5 ppb	1620207 1620206
		CL 377160		m/z 395, 397 (quantification) 395 – 195 (confirmation) 397 – 195 (confirmation)		
Eau (eau de surface et eau potable)	M3503	Composé d'origine	CPLHP-SM/SM	m/z 411 (quantification) 411 – 229,1 (confirmation) 411 – 209,1 (confirmation)	0,05 ppb	1620208
		CL 375816		m/z 243 (quantification) 243 – 198,8 (confirmation)		
Végétaux	Méthode QuEChERS pour résidus multiples (méthode réglementaire)	Métrafénone	CPLHP-SM/SM		0,01 ppm Blé (fourrage, paille, grain), concombre, citron, haricots secs, colza, houblon (cônes séchés)	2104357 2266396 2266393

Tableau 2 Profil de toxicité du fongicide Métrafénone technique*

(Les effets sont réputés ou présumés se produire chez les deux sexes, à moins d'indication contraire, auquel cas les effets propres à chacun des sexes sont séparés par un point-virgule. À moins d'indication contraire, un effet sur le poids d'un organe représente en fait un effet sur le poids absolu de l'organe, ainsi que sur le poids relatif de l'organe par rapport au poids corporel.)

Type d'étude, animal et n° de référence de l'ARLA	Résultats de l'étude
Immunotoxicité Rats Wistar 2179989	DSENO immunotoxicité = 12 000 ppm (1086 mg/kg p.c./j) DMENO immunotoxicité : non déterminée. DSENO toxicité systémique = 1 000 ppm (80 mg/kg p.c./j) DMENO toxicité systémique = 4 000 ppm (315 mg/kg p.c./j); établie d'après une augmentation du poids du foie

* Ce tableau ne comprend que l'étude additionnelle demandée; pour voir le tableau du profil de toxicité original, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

Tableau 3 Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé liés à la métrafénone

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	Facteur global[a] ou marge d'exposition cible
Exposition aiguë par le régime alimentaire	AUCUNE		
	DARf = AUCUNE		
Expositions répétées par le régime alimentaire	Étude de toxicité chez le rat, sur 2 ans	Accroissement des pertes sanguinolentes chez les femelles, allongement du temps de coagulation chez les mâles, hépatotoxicité importante (dont des adénomes chez les femelles), néphrotoxicité, métaplasie de l'utérus et changements au niveau des oreilles (dont une inflammation chronique et une hyperplasie du cartilage chez les femelles)	100
	DJA = 0,25 mg/kg p.c./j		
Expositions par voie cutanée et par inhalation de courtes durées[b]	Étude de toxicité sur le plan du développement chez le lapin	Établis par : ralentissement de l'évolution pondérale, poids réduit de l'utérus chez les femelles gravides, diminution de la consommation d'aliments, augmentation des pertes vaginales sanguinolentes, augmentation du poids du foie et augmentation de cas d'hypertrophie hépatocellulaire générale, diffuse et périportale, vacuolisation hépatocellulaire	100

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère d'effet	Facteur global[a] ou marge d'exposition cible
Exposition cutanée de durée intermédiaire[b]	Étude de toxicité sur le plan de la reproduction pour plusieurs générations chez le rat	Établis par : augmentation du comportement agressif, vocalisations, matières rouges autour du nez (mâles de la génération parentale); diminution du p.c. (mâles de la génération F_1); diminution des neutrophiles, des éosinophiles et des basophiles (femelles de la génération parentale); diminution des leucocytes et des lymphocytes (femelles de la génération F_1); augmentation du poids du foie et du cerveau (femelles de la génération F_1) et diminution du poids relatif du thymus (mâles de la génération parentale)	100

[a] Le facteur global désigne la somme du facteur d'incertitude et du facteur prescrit par la *Loi sur les produits antiparasitaires* aux fins de l'évaluation des risques liés à l'exposition par le régime alimentaire; la marge d'exposition désigne la marge d'exposition cible déterminée aux fins de l'évaluation de l'exposition en milieux professionnel et résidentiel.

[b] La DSENO par voie orale ayant été retenue, un facteur d'absorption cutanée de 19 % a été employé pour l'extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre.

Tableau 4 Aperçu des propriétés chimiques des résidus selon les études sur le métabolisme et l'évaluation des risques

RISQUES LIÉS À LA CONSOMMATION D'ALIMENTS ET D'EAU			
Risques non cancérogènes liés à une exposition chronique par le régime alimentaire, déterminés par une évaluation approfondie **DJA = 0,25 mg/kg p.c./j** **Estimation de la concentration dans l'eau potable (exposition chronique) = 2,8 µg m.a./L**	**POPULATION**	**RISQUE ESTIMATIF EN % DE LA DJA**	
		Aliments uniquement	**Aliments et eau**
	Tous les nourrissons (< 1 an)	0,2	0,2
	Enfants de 1 et 2 ans	1,5	1,6
	Enfants de 3 à 5 ans	1,1	1,1
	Enfants de 6 à 12 ans	0,4	0,5
	Adolescents de 13 à 19 ans	0,2	0,2
	Adultes de 20 à 49 ans	0,2	0,2
	Adultes de 50 ans et plus	0,2	0,3
	Adolescentes et femmes de 13 à 49 ans	0,2	0,2
	Ensemble de la population	0,3	0,3

Tableau 5 Autres fongicides homologués pour supprimer l'oïdium de la vigne causé par *Uncinula necator*

Matière active	Groupe de mode d'action du fongicide
Cuivre [oxychlorure de cuivre, sulfate de cuivre(II) pentahydraté]	M
Dinocap	M
Soufre	M
Polysulfure de calcium	M
Myclobutanil	3
Boscalide	7
Krésoxim-méthyle	11
Trifloxystrobine	11
Bicarbonate de potassium	NC
Souche QST 713 de *Bacillus subtilis*	44

Tableau 6 Allégations d'utilisation proposées par le demandeur (pour l'étiquette) et décision prise à leur égard

Allégation d'utilisation proposée	Allégation appuyée ou rejetée
Pour supprimer l'oïdium de la vigne causé par *Uncinula necator*, appliquer le fongicide Vivando SC à raison de 0,75 à 1,12 L/ha (224 à 336 g m.a./ha), pour un maximum de 6 traitements à intervalles de 14 à 21 jours. Effectuer la première application au moment du débourrement, avant l'apparition de la maladie. Réduire l'intervalle entre les traitements si les conditions sont propices à une augmentation de la pression de la maladie. Si les conditions sont propices à une croissance très rapide, respecter un intervalle réduit pour protéger adéquatement les nouvelles pousses.	Appuyée, à une dose d'application de 0,75 L/ha.

Annexe II Renseignements supplémentaires relatifs aux limites maximales de résidus : situation internationale et incidences commerciales

Tableau 1 Comparaison des limites maximales de résidus fixées au Canada avec celles des autres administrations

Pour connaître les limites maximales de résidus proposées pour la métrafénone, veuillez consulter le Rapport d'évaluation ERC2011-10, *Métrafénone*.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Santé humaine et animale

Numéro de l'ARLA	Référence
2179988	2012, BASF response to Deficiency letter dated Jan 27 2012, DACO: 4.8
2179989	2010, BAS 560 F (Metrafenone) - Immunotoxicity study in female Wistar rats - Administration via the diet for 4 weeks, DACO: 4.8(B)
2269124	2013, BASF response to Deficiency letter dated Jan 3 2013, DACO: 4.8
2269125	2013, Elisa to Measure SRBC Specific Serum IgM: Method and Data Evaluation, DACO: 4.8(B)
2104355	2010, Extractability of BAS 560 F residues in selected solvent systems: A summary of results from the on-going metabolism study (BASF study no. 353807), DACO: 7.2.1
2104356	2011, Response to PMRA conditions of Registration as noted in the Section 12 Notice: Additional Information Required to Fulfill the Terms and Conditions for Conditional Registration, DACO: 7.2.1, 7.2.2
2104357	2010, Metrafenone (BAS 560 F): Validation of the multi-residue enforcement method QuEChERS for the determination of residues in plant matrices using LC/MS/MS, DACO: 7.2.1
2104358	2011, Independent laboratory validation of multi-method QuEChERS for the determination of Metrafenone (BAS 560 F) in foodstuffs of plant origin, DACO: 7.2.2
2179884	2010, Metabolism of 14C-BAS 560 F in cucumber, DACO: 7.2.1, 7.2.2
2179886	2012, Consumer safety Response to Deficiencies listed in PMRA Letter of January 27th 2012, DACO: 7.2.1, 7.2.2
2266393	2011, Extractability of BAS 560 F residues in cucumbers according to the multimethod (QuEChERS), DACO: 7.2.2
2266396	2011, Independent laboratory validation of multi-method QuEChERS for the determination of Metrafenone (BAS 560 F) in foodstuffs of plant origin (Including amendment no. 1 and amendment no. 2), DACO: 7.2.3

3.0 Environnement

1620223	2002, BAS 560 F (AC 375839): Aerobic Transformation in Water-Sediment Systems (Including Amendment no. 1). BASF Study No.: E-99-003, Report No.: ENV 01-014/ENV 01-014.01 and Registration Document No.: 2002/7011484, DACO: 8.2.3.5.2

2104360 2011, Response to PMRA Section 12 Notice Request for Additional Information for the Study Entitled "BAS 560 F (AC 375839): Aerobic Transformation in Water-Sediment Systems" Required to Fulfill the Terms and Conditions for Conditional Registration of Metrafenone under Registration No. 29764 (Application No. 2008-2850; PMRA No. 1931139). BASF Study No.: E-99-003, BASF Report No.: ENV 01-014 and ENV 01-014.01 and Registration Document No.: 2002/7011484, DACO: 8.2.3.5.2, 8.2.3.5.4

4.0 Valeur

1620675 2008, Metrafenone 300 SC Fungicide (metrafenone) (BAS 560) Grapes (*Vitis* spp.) for the control of powdery mildew (*Uncinula necator*), N.A, MRID: N.A, DACO: 10.1, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3.1, 10.2.3.2(D), 10.3.1, 10.3.2, 10.4, 10.5.1, 10.5.2, 10.5.3

B. Autres renseignements examinés

i) Renseignements publiés

1.0 Santé humaine et animale

Payá P., Anastassiades M., Mack D., Sigalova I., Tasdelen B., Oliva J., and Barba A. (November 2007). "Analysis of pesticide residues using the Quick Easy Cheap Effective Rugged and Safe (QuEChERS) pesticide multiresidue method in combination with gas and liquid chromatography and tandem mass spectrometric detection". *Anal Bioanal Chem* **389** (6): 1697–714. doi:10.1007/s00216-007-1610-7. PMID 17909760.